

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyanokit 2,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține hidroxocobalamină 2,5 g.

După reconstituirea cu 100 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare roșu-închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul intoxicației cu cianură, cunoscute sau suspectate, la toate grupele de vârstă.

Cyanokit trebuie administrat în asociere cu măsuri adecvate de decontaminare și de susținere a funcțiilor vitale (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială

Adulți: doza inițială de Cyanokit este de 5 g (2 x 100 ml).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza inițială de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

| Greutatea corporală în kg | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Doza inițială în g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| în ml | 14 | 28 | 56 | 84 | 112 | 140 | 168 |

Doza ulterioară

În funcție de severitatea intoxicației și de răspunsul clinic (vezi pct. 4.4), se poate administra a doua doză.

Adulți: doza ulterioară de Cyanokit este de 5 g (2 x 100 ml).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza ulterioară de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

Doza maximă

Adulți: doza totală maximă recomandată este de 10 g.

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza totală maximă recomandată este de 140 mg/kg, fără a depăși 10 g.

Insuficiența renală și hepatică

Cu toate că nu s-a studiat siguranța și eficacitatea administrării hidroxocobalaminei în cazul insuficienței renale și hepatice, Cyanokit se administrează ca tratament de urgență numai în situații acute, care pot pune viața în pericol și la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Doza inițială de Cyanokit se administrează în perfuzie intravenoasă în decursul a 15 minute.

Durata perfuziei intravenoase pentru a doua doză variază de la 15 minute (pentru pacienți cu evoluție clinică extrem de instabilă) până la 2 ore, în funcție de starea clinică a pacientului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Niciuna.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul intoxicației cu cianură trebuie să includă asigurarea imediată a permeabilității căilor respiratorii, oxigenarea și hidratarea adecvate, măsuri de susținere cardiovasculară și tratamentul convulsiilor. În funcție de calea de expunere, trebuie luate în considerare măsuri specifice de decontaminare.

Cyanokit nu substituie oxigenoterapia și nu trebuie să întârzie aplicarea măsurilor menționate mai sus.

Deseori, prezența și amploarea intoxicației cu cianură nu se cunosc inițial. Nu există un test rapid, disponibil pe scară largă, care să confirme prezența cianurii în sânge. Deciziile terapeutice trebuie luate pe baza anamnezei clinice și/sau a semnelor și simptomelor intoxicației cu cianură.

Intoxicația cu cianură poate apărea prin expunerea la fumul provenit de la focul din spații închise, prin inhalare, ingestie sau expunere cutanată. Sursele de intoxicație cu cianură includ cianura de hidrogen și sărurile acesteia, cianogeni, inclusiv plante cianogene, nitrili alifatici sau expunerea prelungită la nitroprusiatul de sodiu.

Semnele și simptomele intoxicației cu cianură

Semnele și simptomele frecvente ale intoxicației cu cianură includ: greață, vărsături, cefalee, tulburări mentale (de exemplu, confuzie, dezorientare), senzație de constricție toracică, dispnee, tahipnee sau hiperpnee (în stadiile inițiale), bradipnee sau apnee (în stadiile tardive), hipertensiune arterială (în stadiile inițiale) sau hipotensiune arterială (în stadiile tardive), colaps cardiovascular, convulsii sau comă, midriază și concentrația plasmatică a lactatului > 8 mmol/l.

În cazul unor accidente colective, cum sunt atacurile teroriste sau un dezastru chimic, simptomele de panică incluzând tahipnee și vărsături pot să simuleze semnele din stadiul inițial al intoxicației cu cianură. Prezența tulburărilor mentale (confuzie și dezorientare) și/sau midriaza indică o intoxicație cu cianură.

Inhalarea fumului

Nu este obligatoriu ca toate victimele care au inhalat fum să prezinte o intoxicație cu cianură, dar pot prezenta arsuri, traumatisme și pot să fi fost expuse la alte substanțe toxice, care agravează tabloul clinic. Înainte de a se administra Cyanokit, se recomandă să se verifice dacă persoanele afectate prezintă următoarele:

- expunere la fum într-un spațiu închis
- funingine prezentă la nivelul gurii, nasului și/sau orofaringelui
- tulburări mentale

În acest caz, hipotensiunea arterială și/sau concentrația plasmatică de lactat ≥ 10 mmol/l (mai mare decât cea menționată în paragraful referitor la semne și simptome, datorită faptului că monoxidul de carbon contribuie la apariția lactacidemiei) sugerează prezența unei intoxicații cu cianură. În prezența semnelor menționate mai sus, tratamentul cu Cyanokit nu trebuie amânat până la obținerea rezultatelor privind concentrația plasmatică de lactat.

Reacții de hipersensibilitate

În cazul în care există o hipersensibilitate cunoscută la hidroxocobalamină sau la vitamina B₁₂, trebuie luat în considerare raportul beneficiu –risc înaintea administrării Cyanokit, deoarece pot apare reacții de hipersensibilitate la pacienții cărora li se administrează hidroxocobalamină (vezi pct. 4.8).

Creșterea tensiunii arteriale

La pacienții cărora li se administrează hidroxocobalamină poate apare creșterea tranzitorie, în general asimptomatică, a tensiunii arteriale. Creșterea maximă a tensiunii arteriale s-a observat spre sfârșitul perfuziei (vezi pct. 4.8).

Efectele asupra testării prezenței cianurii în sânge

Hidroxocobalamina determină scăderea concentrației sanguine de cianură. Cu toate că determinarea concentrației sanguine de cianură nu este obligatorie și nu trebuie să ducă la amânarea tratamentului cu hidroxocobalamină, aceasta ar putea fi utilă pentru certitudinea intoxicației cu cianură. Dacă se are în vedere determinarea concentrației sanguine de cianură, se recomandă recoltarea probei de sânge înaintea inițierii tratamentului cu Cyanokit.

Interferența cu evaluarea arsurii

Datorită culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate determina colorația roșie a pielii și în acest mod poate interfera cu evaluarea arsurii. Cu toate acestea, leziunile cutanate, edemul și durerea sunt indicii care sugerează prezența arsurilor.

Interferența cu testele de laborator

Datorită culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate interfera cu determinarea parametrilor de laborator (de exemplu, parametrii de chimie clinică, hematologie, coagulare și parametrii urinari). Testele *in vitro* indică faptul că amploarea și durata interferenței depind de numeroși factori, cum sunt doza de hidroxocobalamină, analitul, concentrația analitului, metodologia utilizată, analizorul, concentrațiile cobalaminelor–(III), inclusiv cianocobalamină și, parțial, de intervalul de timp dintre recoltarea probei și măsurare.

Pe baza studiilor *in vitro* și a datelor farmacocinetice obținute la voluntari sănătoși a fost alcătuit următorul tabel care descrie interferența cu testele de laborator observată după administrarea unei doze de 5 g hidroxocobalamină. Este de așteptat ca interferența consecutivă administrării unei doze de 10 g să dureze cel mult 24 ore în plus. Amploarea și durata interferenței la pacienții intoxicați cu cianură pot să difere în funcție de severitatea intoxicației. Rezultatele pot varia considerabil de la un analizor la altul; în consecință, se recomandă atenție în raportarea și interpretarea rezultatelor de laborator.

Interferențele hidroxocobalaminei cu testele de laborator, observate *in vitro*

| Parametru de laborator | Nu s-au observat interferențe | Crescut în mod artificial* | Scăzut în mod artificial* | Nu poate fi prezis*** | Durata interferenței după o doză de 5 g |
|------------------------|---|--|--|---|--|
| Chimie clinică | Calciu Sodiu Potasiu Clorură Uree Gamma glutamil transferază (GGT) | Creatinină Bilirubina totală și conjugată** Trigliceride Colesterol Proteine totale Glucoză Albumină Fosfatază alcalină | Alanin-aminotransferază (ALT) Amilază | Fosfat Acid uric Aspartat-aminotransferază (AST) Creatin kinază (CK) Izoenzima MB a creatinkinazei (CKMB) Lactat-dehidrogenază (LDH) | 24 ore, cu excepția bilirubinei (până la 4 zile) |
| Hematologie | Eritrocite Hematocrit Volumul eritrocitar mediu (VEM) Leucocite Limfocite Monocite Eozinofile Neutrofile Trombocite | Hemoglobina (Hb) Hemoglobina eritrocitară medie (HEM) Concentrația hemoglobinei eritrocitare medii (CHEM) | | | 12-16 ore |
| Coagulare | | | | Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) Timpul de protrombină (TP), timpul Quick sau INR | 24 ore |

* interferență $\geq 10\%$ observată la cel puțin un analizor

** Scăzut în mod artificial prin utilizarea metodei diazo

*** Rezultate inconsistente

Analizori utilizați: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA[®] Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hidroxocobalamina poate interfera cu toți parametrii colorimetrici urinari. Efectele asupra acestor teste durează în general 48 ore după administrarea dozei de 5 g, dar pot să persiste pentru perioade mai mari de timp. Pe durata prezenței cromaturiei se impune atenție în interpretarea testelor colorimetrice urinare.

Interferența cu hemodializa

Din cauza culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate provoca oprirea aparatelor de hemodializă, ca urmare adectării eronate a unei „scurgeri de sânge”. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea inițierii hemodializei la pacienții tratați cu hidroxocobalamina.

Utilizarea în asociere cu alte antidoturi pentru cianură

Nu s-a stabilit siguranța administrării altor antidoturi pentru cianură concomitent cu Cyanokit (vezi pct. 6.2). Dacă se ia decizia administrării altui antidot pentru cianură în asociere cu Cyanokit, aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au demonstrat efecte teratogene în urma expunerii zilnice în timpul organogenezei (vezi pct. 5.3). Nu există date adecvate privind utilizarea hidroxocobalaminei la gravide și riscul potențial la om nu este cunoscut.

Cu toate acestea, având în vedere

- faptul că nu trebuie administrate mai mult de două injecții cu hidroxocobalamina,
- faptul că afecțiunea poate pune viața în pericol,
- lipsa tratamentelor alternative,

hidroxocobalamina poate fi administrată gravidelor.

În cazul în care sarcina este cunoscută la momentul tratamentului cu Cyanokit sau în cazul în care sarcina este diagnosticată după tratamentul cu Cyanokit, se solicită specialiștilor din domeniul sănătății să raporteze imediat expunerea în timpul sarcinii la deținătorul autorizației de punere pe piață și/sau către autoritățile medicale și să monitorizeze cu atenție sarcina și evoluția acesteia.

Alăptarea

Deoarece hidroxocobalamina va fi administrată în situații care pot pune viața în pericol, alăptarea nu constituie o contraindicație pentru utilizarea acesteia. În absența datelor privind sugarii alăptați, se recomandă întreruperea alăptării după administrarea de Cyanokit.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, s-a administrat hidroxocobalamina unui număr de 347 de subiecți. Dintre acești 347 de subiecți, la 245 de pacienți a existat suspiciunea de expunere la cianură în momentul administrării hidroxocobalaminei. Ceilalți 102 subiecți erau voluntari sănătoși care nu fuseseră expuși la cianură în momentul administrării hidroxocobalaminei.

Majoritatea pacienților vor prezenta o colorare roșie a pielii și mucoaselor, care se poate menține până la 15 zile după administrarea Cyanokit. Timp de trei zile după administrare, toți pacienții vor prezenta o colorare destul de pronunțată a urinei, în roșu-închis. Colorarea urinei se poate menține timp de până la 35 zile după administrarea Cyanokit.

Lista reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu utilizarea Cyanokit. Cu toate acestea, din cauza datelor disponibile limitate, nu se pot face estimări privind frecvența.

Tulburări hematologice și limfatice

Scădere a procentului de limfocite.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, incluzând angioedem, erupție cutanată, urticarie și prurit.

Tulburări psihice

Agitație.

Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări de memorie; amețeli.

Tulburări oculare

Edem, iritație, congestie.

Tulburări cardiace

Extrasistole ventriculare. La pacienții intoxicați cu cianură s-a observat creșterea frecvenței cardiace.

Tulburări vasculare

Creștere tranzitorie a tensiunii arteriale care, de regulă, dispare în câteva ore; bufeuri. La pacienții intoxicați cu cianură s-a observat o scădere a tensiunii arteriale.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Exsudat pleural, dispnee, senzație de constricție la nivelul gâtului, senzația de uscăciune la nivelul gâtului, disconfort toracic.

Tulburări gastro-intestinale

Disconfort abdominal, dispepsie, diaree, vărsături, greață, disfagie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Colorarea reversibilă în roșu a pielii și mucoaselor (vezi mai sus). Erupții cutanate pustulare care se pot menține timp de câteva săptămâni afectând în principal, fața și gâtul.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cromaturie (vezi mai sus).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cefalee; reacție la nivelul locului de injectare; edeme periferice.

Investigații diagnostice

Cyanokit poate produce modificarea culorii plasmei în roșu; la rândul ei, aceasta poate determina creșterea sau scăderea artificială a concentrațiilor plasmatice ale anumitor parametrii de laborator (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele limitate despre copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) tratați cu hidroxocobalamină nu au arătat nicio diferență între aceștia și adulți cu privire la profilul de siguranță al hidroxocobalaminii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

S-au administrat doze de până la 15 g fără a se raporta reacții adverse legate în mod specific de doză. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie orientat spre controlul simptomelor. În asemenea circumstanțe, hemodializa poate fi eficace, dar este indicată numai în cazul unei toxicități grave produse de hidroxocobalamină. Cu toate acestea, din cauza culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate interfera cu funcționalitatea aparatelor de hemodializă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antidot, codul ATC: V03AB33.

Mecanism de acțiune

Acțiunea hidroxocobalaminii în tratamentul intoxicațiilor cu cianură se bazează pe capacitatea acesteia de a forma legături puternice cu ionii de cianură. Fiecare moleculă de hidroxocobalamină poate lega un ion de cianură prin substituția ligandului hidroxo, legat de ionul de cobalt trivalent, formând cianocobalamină. Cianocobalamină este un compus stabil, netoxic, care se excretă prin urină.

Eficacitate

Din considerații etice, nu s-au efectuat studii controlate privind eficacitatea la om.

- Farmacologie animală

Eficacitatea hidroxocobalaminii a fost examinată într-un studiu controlat, la câini adulți intoxicați cu cianură. Câinii au fost intoxicați prin administrarea intravenoasă a unei doze letale de cianură de potasiu. Ulterior, câinilor li s-au administrat intravenos 9 mg/ml clorură de sodiu sau 75 mg hidroxocobalamină/kg, respectiv 150 mg hidroxocobalamină/kg timp de 7,5 minute. Dozele de 75 mg/kg și de 150 mg/kg sunt echivalente cu aproximativ 5 g, respectiv 10 g hidroxocobalamină la om, nu numai pe baza greutateii corporale, dar și pe baza C_{max} a hidroxocobalaminii [cobalamină-(III) totală, vezi pct 5.2].

Supraviețuirea câinilor în a 4-a oră și în ziua a 14-a a fost semnificativ mai mare în grupurile cărora li s-a administrat hidroxocobalamină în doze de 75 mg/kg și 150 mg/kg, comparativ cu câinii cărora li s-a administrat numai clorură de sodiu 9 mg/ml:

Supraviețuirea câinilor intoxicați cu cianură

| Parametru | Tratament | |
|-----------|------------------|-------------------|
| | Clorură de sodiu | Hidroxocobalamină |

| | 9 mg/ml (N=17) | 75 mg/kg (N=19) | 150 mg/kg (N=18) |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Supraviețuirea în ora a 4-a, N (%) | 7 (41) | 18 (95)* | 18 (100)* |
| Supraviețuirea în ziua a 14-a, N (%) | 3 (18) | 15 (79)* | 18 (100)* |

* p < 0,025

Examenul histopatologic a evidențiat leziuni cerebrale care au confirmat hipoxia indusă de cianură. Incidența leziunilor cerebrale a fost semnificativ mai scăzută la câinii cărora li s-au administrat 150 mg hidroxocobalamină/kg, decât la câinii cărora li s-au administrat 75 mg hidroxocobalamină/kg sau 9 mg/ml clorură de sodiu.

Restabilirea rapidă și completă a parametrilor hemodinamici și, în consecință, a gazelor sanguine, pH-ului și lactatului după intoxicația cu cianură a contribuit, probabil, la evoluția mai bună în cazul animalelor cărora li s-a administrat hidroxocobalamină. Hidroxocobalamina a determinat scăderea concentrațiilor sanguine de cianură de la aproximativ 120 nmol/ml la 30-40 nmol/ml la sfârșitul perfuziei, comparativ cu 70 nmol/ml în cazul câinilor cărora li s-a administrat numai clorură de sodiu 9 mg/ml.

- Pacienți intoxicați cu cianură

În studiile clinice privind eficacitatea hidroxocobalaminii ca antidot a fost inclus un număr total de 245 de pacienți cu intoxicație cu cianură, suspectată sau cunoscută. La cei 213 pacienți la care evoluția a fost cunoscută, supraviețuirea a fost de 58%. Dintre cei 89 de pacienți care au decedat, 63 au prezentat inițial stop cardiac, ceea ce sugerează faptul că mulți dintre acești pacienți au suferit aproape sigur, leziuni cerebrale ireversibile înaintea administrării hidroxocobalaminii. Din cei 144 de pacienți care nu au prezentat stop cardiac și a căror evoluție a fost cunoscută, au supraviețuit 118 (82%). În plus, din cei 34 de pacienți la care s-au identificat concentrații de cianură deasupra pragului letal ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) au supraviețuit după tratamentul cu hidroxocobalamină.

Administrarea hidroxocobalaminii a fost, în general, asociată cu normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică $> 90 \text{ mmHg}$) la 17 din cei 21 de pacienți (81%) care au prezentat tensiune arterială scăzută (tensiunea arterială sistolică > 0 și $\leq 90 \text{ mmHg}$) după expunerea la cianură. Când a fost posibilă evaluarea neurologică în timp (la 96 din cei 171 de pacienți care au prezentat simptome neurologice înaintea administrării hidroxocobalaminii), 51 de pacienți (53%) cărora li s-a administrat hidroxocobalamină au prezentat ameliorări sau vindecare completă.

- Vârstnici

În studiile clinice efectuate s-a administrat hidroxocobalamină la aproximativ 50 victime cunoscute sau suspectate de intoxicație cu cianură, cu vârste de cel puțin 65 ani. În general, eficacitatea hidroxocobalaminii la acești pacienți a fost similară celei la pacienții mai tineri.

- Copii și adolescenți

Documentația cu privire la eficacitatea la copii și adolescenți este disponibilă în cazul a 54 de copii și adolescenți. Vârsta medie a copiilor și adolescenților a fost de aproximativ șase ani și doza medie de hidroxocobalamină a fost de aproximativ 120 mg/kg. Rata de supraviețuire de 41% a depins foarte mult de starea clinică. Dintre cei 20 de copii și adolescenți care nu au prezentat inițial stop cardiac, 18 (90%) au supraviețuit; 4 dintre aceștia cu sechele. În general, eficacitatea hidroxocobalaminii la copii și adolescenți a fost similară celei la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării intravenoase a Cyanokit, are loc o legare semnificativă de proteinele plasmatică și compuși fiziologici cu greutate moleculară mică, care formează diverse complexe de cobalamină-(III), prin înlocuirea ligandului hidroxo. Cobalaminele-(III) cu greutate moleculară mică formate, inclusiv hidroxocobalamina, sunt denumite cobalamine-(III) libere; termenul utilizat pentru suma cobalaminelor libere și a celor legate de proteine este cobalamina-(III) totală. Pentru evidențierea

expunerii la suma tuturor derivaților, s-a investigat farmacocinetica cobalaminei-(III) în locul hidroxocobalaminei, ceea ce a necesitat unitatea de concentrație $\mu\text{g eq/ml}$ (adică entitatea cobalamină-(III), fără ligandul specific).

S-a studiat farmacocinetica proporțională cu doza, prin administrarea Cyanokit în doze unice intravenoase de 2,5 până la 10 g, la voluntari sănătoși. În urma administrării unei doze de 5 g Cyanokit (doza inițială recomandată), s-au determinat valori medii ale C_{max} ale cobalaminei-(III) libere și totale de 113, respectiv 579 $\mu\text{g eq/ml}$. În mod similar, în urma administrării unei doze de 10 g Cyanokit, s-au determinat valori medii ale C_{max} ale cobalaminei-(III) libere și totale de 197, respectiv 995 $\mu\text{g eq/ml}$. La doza de 5, respectiv 10 g, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică predominant al cobalaminei-(III) libere și totale a fost de aproximativ 26 până la 31 ore.

Cantitatea medie totală de cobalamină-(III) eliminată în urină în timpul perioadei de colectare de 72 ore a fost de aproximativ 60% pentru doza de 5 g și de aproximativ 50% pentru doza de 10 g Cyanokit. În general, excreția urinară totală calculată a fost de cel puțin 60 până la 70% din doza administrată. Cea mai mare parte a excreției urinare a avut loc în timpul primelor 24 ore, dar culoarea roșie a urinei a fost observată timp de până la 35 zile după perfuzia intravenoasă.

După normalizarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe semnificative în privința parametrilor farmacocinetici plasmatici și urinari ai cobalaminei-(III) libere și totale, la subiecții de sex masculin și feminin cărora li s-a administrat Cyanokit în doze de 5 g sau 10 g.

La pacienții intoxicați cu cianură, se presupune că hidroxocobalamina leagă cianura pentru a forma cianocobalamina, care se excretă în urină. Farmacocinetica cobalaminei-(III) totale la acest grup de pacienți poate fi influențată de încărcarea cu cianură a organismului, deoarece la voluntarii sănătoși s-a raportat că cianocobalamina prezintă un timp de înjumătățire plasmatică de 2-3 ori mai mic decât cobalamina-(III) totală.

5.3 Date preclinice de siguranță

La iepurii aneștiați, hidroxocobalamina a determinat efecte hemodinamice (tensiunea arterială medie și rezistență periferică totală crescute, debit cardiac scăzut) legate de proprietatea sa de a lega oxidul nitric.

Nu a fost evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea. S-a evidențiat faptul că ficatul și rinichiul sunt principalele organe țintă. Cu toate acestea, rezultatele obținute au fost observate numai la valori de expunere considerate mai mari decât expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță limitată pentru uzul clinic. În particular, la câini s-a observat fibroza hepatică după administrarea hidroxocobalaminei în doză de 300 mg/kg, timp de 4 săptămâni. Este puțin probabil ca acest fapt să fie relevant pentru om, deoarece nu a fost raportat în studiile pe termen scurt efectuate cu hidroxocobalamină.

Toxicitatea asupra dezvoltării fetale, inclusiv teratogenitatea, a fost observată la șobolani și iepuri la doze de 150 mg/kg sau mai mult, administrate zilnic în timpul organogenezei. Doza de 150 mg/kg corespunde aproximativ dozei maxime recomandate la om.

Nu există date disponibile cu privire la fertilitatea masculină și feminină și nici în privința dezvoltării peri- sau postnatale. Nu s-a evaluat potențialul carcinogen al hidroxocobalaminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

S-a observat incompatibilitate fizică (formare de particule) în cazul amestecării soluției reconstituite de hidroxocobalamină cu următoarele medicamente: diazepam, dobutamină, dopamină, fentanil, nitroglicerină, pentobarbital, fenitoină sodică, propofol și tiopental.

S-a observat incompatibilitate chimică în cazul amestecării soluției reconstituite de hidroxocobalamină cu următoarele medicamente: epinefrină, hidroclorură de lidocaină, adenzină, atropină, midazolam, ketamină, clorură de succinilcolină, clorhidrat de amiodaronă, bicarbonat de sodiu, tiosulfat de sodiu, nitrit de sodiu și s-a raportat incompatibilitate chimică cu acidul ascorbic.

În consecință, acestea și alte medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă cu hidroxocobalamina.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a hidroxocobalaminii și produselor de sânge (sânge total, masă eritocitară, concentrat de trombocite și plasmă proaspătă congelată) pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

În scopul utilizării în ambulatoriu, Cyanokit poate fi expus, pentru perioade scurte de timp, la variațiile de temperatură ale transportului obișnuit (15 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 40°C), ale transportului în deșert (4 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 60°C) și ale ciclurilor de congelare/decongelare (15 zile de expunere la temperaturi care variază între -20°C și 40°C). Dacă se depășesc aceste condiții temporare, medicamentul trebuie eliminat.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 40°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 6 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip II a 250 ml, închis cu dop din cauciuc brombutilic și capac fără filet, din aluminiu, cu capac din plastic.

Fiecare ambalaj conține două flacoane (fiecare flacon este ambalat într-o cutie), două dispozitive sterile de transfer, un set steril pentru perfuzie intravenoasă și un cateter steril scurt pentru administrarea la copii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 100 ml solvent, prin utilizarea dispozitivului steril de transfer furnizat. Solventul recomandat este soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Numai în

cazul în care soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu este disponibilă, se pot utiliza și soluția Ringer lactat sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Flaconul cu Cyanokit trebuie răsturnat sau rotit timp de cel puțin 30 secunde, pentru a amesteca soluția. Nu trebuie agitat deoarece prin agitarea flaconului se formează o spumă și în acest mod verificarea reconstituirii soluției poate fi dificilă. Deoarece soluția reconstituită are o culoare roșu-închis, unele particule insolubile nu pot fi vizibile. Trebuie utilizat setul de perfuzie intravenoasă furnizat, deoarece acesta include un filtru corespunzător și trebuie umplut cu soluția reconstituită. Dacă este necesar, repetați procedeul cu al doilea flacon.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 noiembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyanokit 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flaconul conține hidroxocobalamină 5 g.

După reconstituirea cu 200 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare roșu-închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul intoxicației cu cianură, cunoscute sau suspectate, la toate grupele de vârstă.

Cyanokit trebuie administrat în asociere cu măsuri adecvate de decontaminare și de susținere a funcțiilor vitale (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială

Adulți: doza inițială de Cyanokit este de 5 g (200 ml, volumul total al soluției reconstituite).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza inițială de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

| Greutatea corporală în kg | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Doza inițială în g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| în ml | 14 | 28 | 56 | 84 | 112 | 140 | 168 |

Doza ulterioară

În funcție de severitatea intoxicației și de răspunsul clinic (vezi pct. 4.4), se poate administra a doua doză.

Adulți: doza ulterioară de Cyanokit este de 5 g (200 ml, volumul total al soluției reconstituite).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza ulterioară de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

Doza maximă

Adulți: doza totală maximă recomandată este de 10 g.

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza totală maximă recomandată este de 140 mg/kg, fără a depăși 10 g.

Insuficiența renală și hepatică

Cu toate că nu s-a studiat siguranța și eficacitatea administrării hidroxocobalaminei în cazul insuficienței renale și hepatice, Cyanokit se administrează ca tratament de urgență numai în situații acute, care pot pune viața în pericol și la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Doza inițială de Cyanokit se administrează în perfuzie intravenoasă în decursul a 15 minute.

Durata perfuziei intravenoase pentru a doua doză variază de la 15 minute (pentru pacienți cu evoluție clinică extrem de instabilă) până la 2 ore, în funcție de starea clinică a pacientului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Niciuna.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul intoxicației cu cianură trebuie să includă asigurarea imediată a permeabilității căilor respiratorii, oxigenarea și hidratarea adecvate, măsuri de susținere cardiovasculară și tratamentul convulsiilor. În funcție de calea de expunere, trebuie luate în considerare măsuri specifice de decontaminare.

Cyanokit nu substituie oxigenoterapia și nu trebuie să întârzie aplicarea măsurilor menționate mai sus.

Deseori, prezența și amploarea intoxicației cu cianură nu se cunosc inițial. Nu există un test rapid, disponibil pe scară largă, care să confirme prezența cianurii în sânge. Deciziile terapeutice trebuie luate pe baza anamnezei clinice și/sau a semnelor și simptomelor intoxicației cu cianură.

Intoxicația cu cianură poate apărea prin expunerea la fumul provenit de la focul din spații închise, prin inhalare, ingestie sau expunere cutanată. Sursele de intoxicație cu cianură includ cianura de hidrogen și sărurile acesteia, cianogeni, inclusiv plante cianogene, nitrili alifatici sau expunerea prelungită la nitroprusiatul de sodiu.

Semnele și simptomele intoxicației cu cianură

Semnele și simptomele frecvente ale intoxicației cu cianură includ: greață, vărsături, cefalee, tulburări mentale (de exemplu, confuzie, dezorientare), senzație de constricție toracică, dispnee, tahipnee sau hiperpnee (în stadiile inițiale), bradipnee sau apnee (în stadiile tardive), hipertensiune arterială (în stadiile inițiale) sau hipotensiune arterială (în stadiile tardive), colaps cardiovascular, convulsii sau comă, midriază și concentrația plasmatică a lactatului > 8 mmol/l.

În cazul unor accidente colective, cum sunt atacurile teroriste sau un dezastru chimic, simptomele de panică incluzând tahipnee și vărsături pot să simuleze semnele din stadiul inițial al intoxicației cu cianură. Prezența tulburărilor mentale (confuzie și dezorientare) și/sau midriaza indică o intoxicație cu cianură.

Inhalarea fumului

Nu este obligatoriu ca toate victimele care au inhalat fum să prezinte o intoxicație cu cianură, dar pot prezenta arsuri, traumatisme și pot să fi fost expuse la alte substanțe toxice, care agravează tabloul clinic. Înainte de a se administra Cyanokit, se recomandă să se verifice dacă persoanele afectate prezintă următoarele:

- expunere la fum într-un spațiu închis
- funingine prezentă la nivelul gurii, nasului și/sau orofaringelui
- tulburări mentale

În acest caz, hipotensiunea arterială și/sau concentrația plasmatică de lactat ≥ 10 mmol/l (mai mare decât cea menționată în paragraful referitor la semne și simptome, datorită faptului că monoxidul de carbon contribuie la apariția lactacidemiei) sugerează prezența unei intoxicații cu cianură. În prezența semnelor menționate mai sus, tratamentul cu Cyanokit nu trebuie amânat până la obținerea rezultatelor privind concentrația plasmatică de lactat.

Reacții de hipersensibilitate

În cazul în care există o hipersensibilitate cunoscută la hidroxocobalamină sau la vitamina B₁₂, trebuie luat în considerare raportul beneficiu –risc înaintea administrării Cyanokit, deoarece pot apare reacții de hipersensibilitate la pacienții cărora li se administrează hidroxocobalamină (vezi pct. 4.8).

Creșterea tensiunii arteriale

La pacienții cărora li se administrează hidroxocobalamină poate apare creșterea tranzitorie, în general asimptomatică, a tensiunii arteriale. Creșterea maximă a tensiunii arteriale s-a observat spre sfârșitul perfuziei (vezi pct. 4.8).

Efectele asupra testării prezenței cianurii în sânge

Hidroxocobalamina determină scăderea concentrației sanguine de cianură. Cu toate că determinarea concentrației sanguine de cianură nu este obligatorie și nu trebuie să ducă la amânarea tratamentului cu hidroxocobalamină, aceasta ar putea fi utilă pentru certitudinea intoxicației cu cianură. Dacă se are în vedere determinarea concentrației sanguine de cianură, se recomandă recoltarea probei de sânge înaintea inițierii tratamentului cu Cyanokit.

Interferența cu evaluarea arsurii

Datorită culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate determina colorația roșie a pielii și în acest mod poate interfera cu evaluarea arsurii. Cu toate acestea, leziunile cutanate, edemul și durerea sunt indicii care sugerează prezența arsurilor.

Interferența cu testele de laborator

Datorită culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate interfera cu determinarea parametrilor de laborator (de exemplu, parametrii de chimie clinică, hematologie, coagulare și parametrii urinari). Testele *in vitro* indică faptul că amploarea și durata interferenței depind de numeroși factori, cum sunt doza de hidroxocobalamină, analitul, concentrația analitului, metodologia utilizată, analizorul, concentrațiile cobalaminelor–(III), inclusiv cianocobalamină și, parțial, de intervalul de timp dintre recoltarea probei și măsurare.

Pe baza studiilor *in vitro* și a datelor farmacocinetice obținute la voluntari sănătoși a fost alcătuit următorul tabel care descrie interferența cu testele de laborator observată după administrarea unei doze de 5 g hidroxocobalamină. Este de așteptat ca interferența consecutivă administrării unei doze de 10 g să dureze cel mult 24 ore în plus. Amploarea și durata interferenței la pacienții intoxicați cu cianură pot să difere în funcție de severitatea intoxicației. Rezultatele pot varia considerabil de la un analizor la altul; în consecință, se recomandă atenție în raportarea și interpretarea rezultatelor de laborator.

Interferențele hidroxocobalaminei cu testele de laborator, observate *in vitro*

| Parametru de laborator | Nu s-au observat interferențe | Crescut în mod artificial* | Scăzut în mod artificial* | Nu poate fi prezis*** | Durata interferenței după o doză de 5 g |
|------------------------|---|--|--|---|--|
| Chimie clinică | Calciu Sodiu Potasiu Clorură Uree Gamma glutamil transferază (GGT) | Creatinină Bilirubina totală și conjugată** Trigliceride Colesterol Proteine totale Glucoză Albumină Fosfatază alcalină | Alanin-aminotransferază (ALT) Amilază | Fosfat Acid uric Aspartat-aminotransferază (AST) Creatin kinază (CK) Izoenzima MB a creatinkinazei (CKMB) Lactat-dehidrogenază (LDH) | 24 ore, cu excepția bilirubinei (până la 4 zile) |
| Hematologie | Eritrocite Hematocrit Volumul eritrocitar mediu (VEM) Leucocite Limfocite Monocite Eozinofile Neutrofile Trombocite | Hemoglobina (Hb) Hemoglobina eritrocitară medie (HEM) Concentrația hemoglobinei eritrocitare medii (CHEM) | | | 12-16 ore |
| Coagulare | | | | Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) Timpul de protrombină (TP), timpul Quick sau INR | 24 ore |

* interferență $\geq 10\%$ observată la cel puțin un analizor

** Scăzut în mod artificial prin utilizarea metodei diazo

*** Rezultate inconsistente

Analizori utilizați: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA[®] Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hidroxocobalamina poate interfera cu toți parametrii colorimetrici urinari. Efectele asupra acestor teste durează în general 48 ore după administrarea dozei de 5 g, dar pot să persiste pentru perioade mai mari de timp. Pe durata prezenței cromaturiei se impune atenție în interpretarea testelor colorimetrice urinare.

Interferența cu hemodializa

Din cauza culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate provoca oprirea aparatelor de hemodializă, ca urmare adectării eronate a unei „scurgeri de sânge”. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea inițierii hemodializei la pacienții tratați cu hidroxocobalamina.

Utilizarea în asociere cu alte antidoturi pentru cianură

Nu s-a stabilit siguranța administrării altor antidoturi pentru cianură concomitent cu Cyanokit (vezi pct. 6.2). Dacă se ia decizia administrării altui antidot pentru cianură în asociere cu Cyanokit, aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au demonstrat efecte teratogene în urma expunerii zilnice în timpul organogenezei (vezi pct. 5.3). Nu există date adecvate privind utilizarea hidroxocobalaminei la gravide și riscul potențial la om nu este cunoscut.

Cu toate acestea, având în vedere

- faptul că nu trebuie administrate mai mult de două injecții cu hidroxocobalamină,
- faptul că afecțiunea poate pune viața în pericol,
- lipsa tratamentelor alternative,

hidroxocobalamina poate fi administrată gravidelor.

În cazul în care sarcina este cunoscută la momentul tratamentului cu Cyanokit sau în cazul în care sarcina este diagnosticată după tratamentul cu Cyanokit, se solicită specialiștilor din domeniul sănătății să raporteze imediat expunerea în timpul sarcinii la deținătorul autorizației de punere pe piață și/sau către autoritățile medicale și să monitorizeze cu atenție sarcina și evoluția acesteia.

Alăptarea

Deoarece hidroxocobalamina va fi administrată în situații care pot pune viața în pericol, alăptarea nu constituie o contraindicație pentru utilizarea acesteia. În absența datelor privind sugarii alăptați, se recomandă întreruperea alăptării după administrarea de Cyanokit.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, s-a administrat hidroxocobalamină unui număr de 347 de subiecți. Dintre acești 347 de subiecți, la 245 de pacienți a existat suspiciunea de expunere la cianură în momentul administrării hidroxocobalaminei. Ceilalți 102 subiecți erau voluntari sănătoși care nu fuseseră expuși la cianură în momentul administrării hidroxocobalaminei.

Majoritatea pacienților vor prezenta o colorare roșie a pielii și mucoaselor, care se poate menține până la 15 zile după administrarea Cyanokit. Timp de trei zile după administrare, toți pacienții vor prezenta o colorare destul de pronunțată a urinei, în roșu-închis. Colorarea urinei se poate menține timp de până la 35 zile după administrarea Cyanokit.

Lista reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu utilizarea Cyanokit. Cu toate acestea, din cauza datelor disponibile limitate, nu se pot face estimări privind frecvența.

Tulburări hematologice și limfatice

Scădere a procentului de limfocite.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, incluzând angioedem, erupție cutanată, urticarie și prurit.

Tulburări psihice

Agitație.

Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări de memorie; amețeli.

Tulburări oculare

Edem, iritație, congestie.

Tulburări cardiace

Extrasistole ventriculare. La pacienții intoxicați cu cianură s-a observat creșterea frecvenței cardiace.

Tulburări vasculare

Creștere tranzitorie a tensiunii arteriale care, de regulă, dispare în câteva ore; bufeuri. La pacienții intoxicați cu cianură s-a observat o scădere a tensiunii arteriale.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Exsudat pleural, dispnee, senzație de constricție la nivelul gâtului, senzația de uscăciune la nivelul gâtului, disconfort toracic.

Tulburări gastro-intestinale

Disconfort abdominal, dispepsie, diaree, vărsături, greață, disfagie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Colorarea reversibilă în roșu a pielii și mucoaselor (vezi mai sus). Erupții cutanate pustulare care se pot menține timp de câteva săptămâni, afectând, în principal, fața și gâtul.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cromaturie (vezi mai sus).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cefalee; reacție la nivelul locului de injectare; edeme periferice.

Investigații diagnostice

Cyanokit poate produce modificarea culorii plasmei în roșu; la rândul ei, aceasta poate determina creșterea sau scăderea artificială a concentrațiilor plasmatice ale anumitor parametrii de laborator (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele limitate despre copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) tratați cu hidroxocobalamină nu au arătat nicio diferență între aceștia și adulți cu privire la profilul de siguranță al hidroxocobalaminii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

S-au administrat doze de până la 15 g fără a se raporta reacții adverse legate în mod specific de doză. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie orientat spre controlul simptomelor. În asemenea circumstanțe, hemodializa poate fi eficace, dar este indicată numai în cazul unei toxicități grave produse de hidroxocobalamină. Cu toate acestea, din cauza culorii sale roșu aprins, hidroxocobalamina poate interfera cu funcționalitatea aparatelor de hemodializă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antidot, codul ATC: V03AB33.

Mecanism de acțiune

Acțiunea hidroxocobalaminii în tratamentul intoxicațiilor cu cianură se bazează pe capacitatea acesteia de a forma legături puternice cu ionii de cianură. Fiecare moleculă de hidroxocobalamină poate lega un ion de cianură prin substituția ligandului hidroxo, legat de ionul de cobalt trivalent, formând cianocobalamină. Cianocobalamină este un compus stabil, netoxic, care se excretă prin urină.

Eficacitate

Din considerații etice, nu s-au efectuat studii controlate privind eficacitatea la om.

- Farmacologie animală

Eficacitatea hidroxocobalaminii a fost examinată într-un studiu controlat, la câini adulți intoxicați cu cianură. Câinii au fost intoxicați prin administrarea intravenoasă a unei doze letale de cianură de potasiu. Ulterior, câinilor li s-au administrat intravenos 9 mg/ml clorură de sodiu sau 75 mg hidroxocobalamină/kg, respectiv 150 mg hidroxocobalamină/kg timp de 7,5 minute. Dozele de 75 mg/kg și de 150 mg/kg sunt echivalente cu aproximativ 5 g, respectiv 10 g hidroxocobalamină la om, nu numai pe baza greutateii corporale, dar și pe baza C_{max} a hidroxocobalaminii [cobalamină-(III) totală, vezi pct 5.2].

Supraviețuirea câinilor în a 4-a oră și în ziua a 14-a a fost semnificativ mai mare în grupurile cărora li s-a administrat hidroxocobalamină în doze de 75 mg/kg și 150 mg/kg, comparativ cu câinii cărora li s-a administrat numai clorură de sodiu 9 mg/ml:

Supraviețuirea câinilor intoxicați cu cianură

| Parametru | Tratament | |
|-----------|------------------|-------------------|
| | Clorură de sodiu | Hidroxocobalamină |

| | 9 mg/ml (N=17) | 75 mg/kg (N=19) | 150 mg/kg (N=18) |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Supraviețuirea în ora a 4-a, N (%) | 7 (41) | 18 (95)* | 18 (100)* |
| Supraviețuirea în ziua a 14-a, N (%) | 3 (18) | 15 (79)* | 18 (100)* |

* p < 0,025

Examenul histopatologic a evidențiat leziuni cerebrale care au confirmat hipoxia indusă de cianură. Incidența leziunilor cerebrale a fost semnificativ mai scăzută la câinii cărora li s-au administrat 150 mg hidroxocobalamină/kg, decât la câinii cărora li s-au administrat 75 mg hidroxocobalamină/kg sau 9 mg/ml clorură de sodiu.

Restabilirea rapidă și completă a parametrilor hemodinamici și, în consecință, a gazelor sanguine, pH-ului și lactatului după intoxicația cu cianură a contribuit, probabil, la evoluția mai bună în cazul animalelor cărora li s-a administrat hidroxocobalamină. Hidroxocobalamina a determinat scăderea concentrațiilor sanguine de cianură de la aproximativ 120 nmol/ml la 30-40 nmol/ml la sfârșitul perfuziei, comparativ cu 70 nmol/ml în cazul câinilor cărora li s-a administrat numai clorură de sodiu 9 mg/ml.

- Pacienți intoxicați cu cianură

În studiile clinice privind eficacitatea hidroxocobalaminii ca antidot a fost inclus un număr total de 245 de pacienți cu intoxicație cu cianură, suspectată sau cunoscută. La cei 213 pacienți la care evoluția a fost cunoscută, supraviețuirea a fost de 58%. Dintre cei 89 de pacienți care au decedat, 63 au prezentat inițial stop cardiac, ceea ce sugerează faptul că mulți dintre acești pacienți au suferit aproape sigur, leziuni cerebrale ireversibile înaintea administrării hidroxocobalaminii. Din cei 144 de pacienți care nu au prezentat stop cardiac și a căror evoluție a fost cunoscută, au supraviețuit 118 (82%). În plus, din cei 34 de pacienți la care s-au identificat concentrații de cianură deasupra pragului letal ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) au supraviețuit după tratamentul cu hidroxocobalamină.

Administrarea hidroxocobalaminii a fost, în general, asociată cu normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică $> 90 \text{ mmHg}$) la 17 din cei 21 de pacienți (81%) care au prezentat tensiune arterială scăzută (tensiunea arterială sistolică > 0 și $\leq 90 \text{ mmHg}$) după expunerea la cianură. Când a fost posibilă evaluarea neurologică în timp (la 96 din cei 171 de pacienți care au prezentat simptome neurologice înaintea administrării hidroxocobalaminii), 51 de pacienți (53%) cărora li s-a administrat hidroxocobalamină au prezentat ameliorări sau vindecare completă.

- Vârstnici

În studiile clinice efectuate s-a administrat hidroxocobalamină la aproximativ 50 victime cunoscute sau suspectate de intoxicație cu cianură, cu vârste de cel puțin 65 ani. În general, eficacitatea hidroxocobalaminii la acești pacienți a fost similară celei la pacienții mai tineri.

- Copii și adolescenți

Documentația cu privire la eficacitatea la copii și adolescenți este disponibilă în cazul a 54 de copii și adolescenți. Vârsta medie a copiilor și adolescenților a fost de aproximativ șase ani și doza medie de hidroxocobalamină a fost de aproximativ 120 mg/kg. Rata de supraviețuire de 41% a depins foarte mult de starea clinică. Dintre cei 20 de copii și adolescenți care nu au prezentat inițial stop cardiac, 18 (90%) au supraviețuit; 4 dintre aceștia cu sechele. În general, eficacitatea hidroxocobalaminii la copii și adolescenți a fost similară celei la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării intravenoase a Cyanokit, are loc o legare semnificativă de proteinele plasmatică și compuși fiziologici cu greutate moleculară mică, care formează diverse complexe de cobalamină-(III), prin înlocuirea ligandului hidroxo. Cobalaminele-(III) cu greutate moleculară mică formate, inclusiv hidroxocobalamina, sunt denumite cobalamine-(III) libere; termenul utilizat pentru suma cobalaminelor libere și a celor legate de proteine este cobalamina-(III) totală. Pentru evidențierea

expunerii la suma tuturor derivaților, s-a investigat farmacocinetica cobalaminei-(III) în locul hidroxocobalaminei, ceea ce a necesitat unitatea de concentrație $\mu\text{g eq/ml}$ (adică entitatea cobalamină-(III), fără ligandul specific).

S-a studiat farmacocinetica proporțională cu doza, prin administrarea Cyanokit în doze unice intravenoase de 2,5 până la 10 g, la voluntari sănătoși. În urma administrării unei doze de 5 g Cyanokit (doza inițială recomandată), s-au determinat valori medii ale C_{max} ale cobalaminei-(III) libere și totale de 113, respectiv 579 $\mu\text{g eq/ml}$. În mod similar, în urma administrării unei doze de 10 g Cyanokit, s-au determinat valori medii ale C_{max} ale cobalaminei-(III) libere și totale de 197, respectiv 995 $\mu\text{g eq/ml}$. La doza de 5, respectiv 10 g, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică predominant al cobalaminei-(III) libere și totale a fost de aproximativ 26 până la 31 ore.

Cantitatea medie totală de cobalamină-(III) eliminată în urină în timpul perioadei de colectare de 72 ore a fost de aproximativ 60% pentru doza de 5 g și de aproximativ 50% pentru doza de 10 g Cyanokit. În general, excreția urinară totală calculată a fost de cel puțin 60 până la 70% din doza administrată. Cea mai mare parte a excreției urinare a avut loc în timpul primelor 24 ore, dar culoarea roșie a urinei a fost observată timp de până la 35 zile după perfuzia intravenoasă.

După normalizarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe semnificative în privința parametrilor farmacocinetici plasmatici și urinari ai cobalaminei-(III) libere și totale, la subiecții de sex masculin și feminin cărora li s-a administrat Cyanokit în doze de 5 g sau 10 g.

La pacienții intoxicați cu cianură, se presupune că hidroxocobalamina leagă cianura pentru a forma cianocobalamina, care se excretă în urină. Farmacocinetica cobalaminei-(III) totale la acest grup de pacienți poate fi influențată de încărcarea cu cianură a organismului, deoarece la voluntarii sănătoși s-a raportat că cianocobalamina prezintă un timp de înjumătățire plasmatică de 2-3 ori mai mic decât cobalamina-(III) totală.

5.3 Date preclinice de siguranță

La iepurii aneștizați, hidroxocobalamina a determinat efecte hemodinamice (tensiunea arterială medie și rezistență periferică totală crescute, debit cardiac scăzut) legate de proprietatea sa de a lega oxidul nitric.

Nu a fost evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea. S-a evidențiat faptul că ficatul și rinichiul sunt principalele organe țintă. Cu toate acestea, rezultatele obținute au fost observate numai la valori de expunere considerate mai mari decât expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță limitată pentru uzul clinic. În particular, la câini s-a observat fibroza hepatică după administrarea hidroxocobalaminei în doză de 300 mg/kg, timp de 4 săptămâni. Este puțin probabil ca acest fapt să fie relevant pentru om, deoarece nu a fost raportat în studiile pe termen scurt efectuate cu hidroxocobalamină.

Toxicitatea asupra dezvoltării fetale, inclusiv teratogenitatea, a fost observată la șobolani și iepuri la doze de 150 mg/kg sau mai mult, administrate zilnic în timpul organogenezei. Doza de 150 mg/kg corespunde aproximativ dozei maxime recomandate la om.

Nu există date disponibile cu privire la fertilitatea masculină și feminină și nici în privința dezvoltării peri- sau postnatale. Nu s-a evaluat potențialul carcinogen al hidroxocobalaminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

S-a observat incompatibilitate fizică (formare de particule) în cazul amestecării soluției reconstituite de hidroxocobalamină cu următoarele medicamente: diazepam, dobutamină, dopamină, fentanil, nitroglicerină, pentobarbital, fenitoină sodică, propofol și tiopental.

S-a observat incompatibilitate chimică în cazul amestecării soluției reconstituite de hidroxocobalamină cu următoarele medicamente: epinefrină, hidroclorură de lidocaină, adenzină, atropină, midazolam, ketamină, clorură de succinilcolină, clorhidrat de amiodaronă, bicarbonat de sodiu, tiosulfat de sodiu, nitrit de sodiu și s-a raportat incompatibilitate chimică cu acidul ascorbic.

În consecință, acestea și alte medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă cu hidroxocobalamina.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a hidroxocobalaminii și produselor de sânge (sânge total, masă eritocitară, concentrat de trombocite și plasmă proaspătă congelată) pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

În scopul utilizării în ambulatoriu, Cyanokit poate fi expus, pentru perioade scurte de timp, la variațiile de temperatură ale transportului obișnuit (15 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 40°C), ale transportului în deșert (4 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 60°C) și ale ciclurilor de congelare/decongelare (15 zile de expunere la temperaturi care variază între -20°C și 40°C). Dacă se depășesc aceste condiții temporare, medicamentul trebuie eliminat.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 40°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 6 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I a 250 ml, închis cu dop din cauciuc brombutilic și capac fără filet, din aluminiu, cu capac din plastic.

Fiecare ambalaj conține un flacon ambalat într-o cutie, un dispozitiv steril de transfer, un set steril pentru perfuzie intravenoasă și un cateter steril scurt pentru administrare la copii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 200 ml solvent, prin utilizarea dispozitivului steril de transfer furnizat. Solventul recomandat este soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Numai în

cazul în care soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu este disponibilă, se pot utiliza și soluția Ringer lactat sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Flaconul cu Cyanokit trebuie răsturnat sau rotit timp de cel puțin 1 minut, pentru a amesteca soluția. Nu trebuie agitat deoarece prin agitarea flaconului se formează o spumă și în acest mod verificarea reconstituirii soluției poate fi dificilă. Deoarece soluția reconstituită are o culoare roșu-închis, unele particule insolubile nu pot fi vizibile. Trebuie utilizat setul de perfuzie intravenoasă furnizat, deoarece acesta include un filtru corespunzător și trebuie umplut cu soluția reconstituită.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 noiembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merck Santé S.A.S.
Centre de Production de Semoy
2, rue du Pressoir Vert
F-54400 Semoy
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyanokit 2,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține hidroxocobalamină 2,5 g. După reconstituire cu 100 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Două flacoane
Două dispozitive de transfer.
Un set pentru perfuzie intravenoasă.
Un cateter scurt pentru administrare la copii.

Această trusă nu conține solvent.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru condițiile de păstrare în cazul utilizării în ambulatoriu.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyanokit 2,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține hidroxocobalamină 2,5 g. După reconstituire cu 100 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Un flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyanokit 2,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține hidroxocobalamină 2,5 g. După reconstituire cu 100 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă conținând hidroxocobalamină 2,5 g.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**ETICHETĂ ADEZIVĂ INFORMATIVĂ PENTRU MEDICI SAU PROFESIONIȘTI DIN
DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**

“A se atașa fișei medicale a pacientului:

Acestui pacient i s-a administrat Cyanokit.

Cyanokit poate interfera cu evaluarea arsurii (prin colorarea roșie a pielii) și cu testele de laborator și poate provoca oprirea aparatelor de hemodializă (vezi RCP-ul)”.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyanokit 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flaconul conține hidroxocobalamină 5 g. După reconstituire cu 200 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Un flacon
Un dispozitiv de transfer.
Un set pentru perfuzie intravenoasă.
Un cateter scurt pentru administrare la copii.

Această trusă nu conține solvent.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru condițiile de păstrare în cazul utilizării în ambulatoriu.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyanokit 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flaconul conține hidroxocobalamină 5 g. După reconstituire cu 200 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Un flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyanokit 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Hidroxocobalamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flaconul conține hidroxocobalamină 5 g. După reconstituire cu 200 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă conținând hidroxocobalamină 5 g.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/420/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**ETICHETĂ ADEZIVĂ INFORMATIVĂ PENTRU MEDICI SAU PROFESIONIȘTI DIN
DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**

“A se atașa fișei medicale a pacientului:

Acestui pacient i s-a administrat Cyanokit.

Cyanokit poate interfera cu evaluarea arsurii (prin colorarea roșie a pielii) și cu testele de laborator și poate provoca oprirea aparatelor de hemodializă (vezi RCP-ul)”.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Cyanokit 2,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă hidroxocobalamină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cyanokit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Cyanokit
3. Cum se utilizează Cyanokit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cyanokit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cyanokit și pentru ce se utilizează

Cyanokit conține substanța activă hidroxocobalamină.

Cyanokit este un antidot pentru tratamentul intoxicației cu cianură, cunoscute sau suspectate, la toate grupele de vârstă.

Cyanokit trebuie administrat în asociere cu măsuri adecvate de decontaminare și de susținere a funcțiilor vitale.

Cianura este o substanță chimică extrem de toxică. Intoxicația cu cianură poate fi determinată de expunerea la fumul provenit din coșurile de fum de uz casnic sau industrial, în urma respirației sau ingestiei de cianură sau contactului cu cianură la nivelul pielii.

2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Cyanokit

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății

- dacă sunteți alergic la hidroxocobalamină sau la vitamina B₁₂. Ei vor lua în considerare acest aspect înainte de a vă administra Cyanokit.
- că vi s-a administrat Cyanokit, în cazul în care este necesar să vi se efectueze următoarele:
 - analize de sânge sau de urină. Cyanokit poate modifica rezultatele acestor teste.
 - evaluarea arsurilor. Cyanokit poate influența evaluarea, deoarece determină colorarea în roșu a pielii.
 - hemodializă. Cyanokit poate duce la blocarea echipamentelor de dializă până când se elimină din sânge (cel puțin 5,5 până la 6,5 zile).

Cyanokit împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

La sfârșitul acestui prospect pot fi găsite informații detaliate, pentru medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății, cu privire la administrarea Cyanokit împreună cu alte medicamente (vezi „Instrucțiuni de manipulare”).

Sarcina și alăptarea

Acest medicament este indicat pentru tratamentul de urgență și poate fi administrat în timpul sarcinii și alăptării.

Spuneți medicului dumneavoastră, cât mai curând posibil, dacă erați gravidă sau credeți că este posibil să fi fost gravidă în timpul tratamentului cu Cyanokit.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți alăptarea după tratamentul cu Cyanokit.

3. Cum se utilizează Cyanokit

Medicul dumneavoastră sau un profesionist din domeniul sănătății vă va administra Cyanokit prin perfuzare într-o venă. Este posibil să aveți nevoie de una sau două perfuzii.

Prima perfuzie de Cyanokit vi se va administra în decurs de 15 minute. Pentru adulți, doza inițială este de 5 g. Pentru copii este de 70 mg/kg corp, până la o doză maximă de 5 g. Dacă veți avea nevoie de a doua perfuzie, aceasta vi se va administra pe o perioadă cuprinsă între 15 minute și 2 ore, în funcție de cât de gravă este intoxicația. Doza totală maximă recomandată este de 10 g pentru adulți și 140 mg/kg la copii, până la maximum 10 g.

La sfârșitul acestui prospect pot fi găsite informații detaliate, pentru medicul dumneavoastră sau pentru un alt profesionist din domeniul sănătății, cu privire la modul de preparare a perfuziei de Cyanokit și la metoda de calcul a dozei necesare (vezi „Instrucțiuni de manipulare”).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Sunt posibile următoarele reacții adverse (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Cei mai mulți dintre pacienți vor prezenta o colorare reversibilă în roșu a pielii și membranelor care căptușesc cavitățile corpului (mucoase), care se poate menține până la 15 zile după administrarea de Cyanokit. Timp de trei zile după administrare, toți pacienții vor prezenta o culoare roșu-închis a urinei, destul de pronunțată. Colorarea urinei se poate menține până la 35 zile după administrarea de Cyanokit. Această colorare în roșu nu are alte consecințe asupra organismului dumneavoastră.

Alergie (hipersensibilitate)

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome în timpul tratamentului sau după tratament:

- umflături în jurul ochilor, buzelor, limbii, gâtului sau mâinilor
- dificultăți în respirație, răgușeală, dificultăți de vorbire
- înroșirea pielii, blânde (urticarie) sau mâncărime.

Asemenea reacții adverse pot fi grave și pot necesita atenție imediată.

Probleme legate de inimă și de tensiunea arterială

- simptome cum sunt durere de cap sau amețeli, deoarece ele se pot datora creșterii tensiunii arteriale. Această creștere a tensiunii arteriale apare, în special, la sfârșitul tratamentului și, de regulă, se normalizează într-un interval de câteva ore
- bătăi neregulate ale inimii
- înroșire a feței (hiperemie)

O scădere a tensiunii arteriale și bătăi mai rapide ale inimii au fost, de asemenea, observate la pacienții intoxicați cu cianură.

Probleme în respirație și la nivelul pieptului

- lichid la nivelul toracelui (revărsat pleural)
- dificultăți în respirație
- senzație de apăsare la nivelul gâtului
- senzație de uscăciune a gâtului
- presiune la nivelul pieptului.

Tulburări gastrointestinale (digestive)

- disconfort la nivelul stomacului
- indigestie
- diaree
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- dificultăți la înghițire.

Probleme la nivelul ochilor

- umflare (edem), iritație, înroșire.

Reacții la nivelul pielii

- leziuni asemănătoare unor vezicule la nivelul pielii (erupții pustuloase). Acestea se pot menține timp de câteva săptămâni, afectând, în principal, fața și gâtul.
- inflamație la nivelul zonei corpului unde s-a administrat perfuzia.

Alte reacții adverse

- agitație
- probleme de memorie
- amețeli
- durere de cap
- umflare a gleznelor
- modificări ale rezultatelor unor teste de sânge în cazul unui anumit tip de globule albe ale sângelui (limfocite)
- modificarea culorii plasmiei, care poate produce creșterea sau scăderea artificială a concentrațiilor plasmaticice ale anumitor parametri de laborator.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cyanokit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

În scopul utilizării în ambulatoriu, Cyanokit poate fi expus, pentru durate scurte de timp, la variațiile de temperatură ale

- transportului obișnuit (15 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 40°C)
- transportului în deșert (4 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 60°C) și
- ciclurilor de congelare/decongelare (15 zile de expunere la temperaturi care variază între -20°C și 40°C)

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi „Instrucțiuni de manipulare” la sfârșitul acestui prospect.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cyanokit

- Substanța activă este hidroxocobalamină. Fiecare flacon conține hidroxocobalamină 2,5 g. După reconstituirea cu 100 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.
- Celălalt component este acidul clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Cyanokit și conținutul ambalajului

Cyanokit pulbere pentru soluție perfuzabilă este o pulbere cristalină de culoare roșu-închis, disponibilă într-un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc brombutilic și un capac fără filet, din aluminiu, cu capac din plastic.

Fiecare ambalaj conține două flacoane (fiecare flacon este ambalat într-o cutie), două dispozitive sterile de transfer, un set steril pentru perfuzie intravenoasă și un cateter steril scurt pentru administrarea la copii.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Fabricantul

Merck Santé s.a.s. / SEMOY
2, rue du Pressoir Vert
45400 Semoy
Franța

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de manipulare

Tratamentul intoxicației cu cianură trebuie să includă asigurarea imediată a permeabilității căilor respiratorii, oxigenarea și hidratarea adecvate, măsuri de susținere cardiovasculară și tratamentul convulsiilor. În funcție de calea de expunere, trebuie luate în considerare măsuri specifice de decontaminare.

Cyanokit nu substituie oxigenoterapia și nu trebuie să întârzie aplicarea măsurilor menționate mai sus.

Deseori, prezența și amploarea intoxicației cu cianură nu se cunosc inițial. Nu există un test rapid, disponibil pe scară largă, care să confirme prezența cianurii în sânge. Cu toate acestea, dacă se are în vedere determinarea concentrației sanguine de cianură, se recomandă recoltarea probei de sânge înaintea inițierii tratamentului cu Cyanokit. Deciziile terapeutice trebuie luate pe baza anamnezei clinice și/sau a semnelor și simptomelor intoxicației cu cianură. Dacă există o suspiciune clinică de intoxicație cu cianură, se recomandă administrarea fără întârziere a Cyanokit.

Prepararea Cyanokit

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu **100 ml solvent**, prin utilizarea dispozitivului steril de transfer furnizat. Solventul recomandat este **soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)**. Numai în cazul în care soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu este disponibilă, se pot utiliza și soluția Ringer lactat sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Flaconul cu Cyanokit trebuie răsturnat sau rotit timp de cel puțin 30 secunde, pentru a amesteca soluția. Nu trebuie agitat deoarece prin agitarea flaconului se formează o spumă și în acest mod verificarea reconstituirii soluției poate fi dificilă. Deoarece soluția reconstituită are o culoare roșu-închis, unele particule insolubile nu pot fi vizibile. Trebuie utilizat setul de perfuzie intravenoasă furnizat, deoarece acesta include un filtru corespunzător și trebuie umplut cu soluția reconstituită. Dacă este necesar, repetați procedeul cu al doilea flacon.

Doze

Doza inițială

Adulți: doza inițială de Cyanokit este de 5 g (2 x 100 ml).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza inițială de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

| | | | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Greutatea corporală în kg | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| Doza inițială în g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| în ml | 14 | 28 | 56 | 84 | 112 | 140 | 168 |

Doza ulterioară

În funcție de severitatea intoxicației și de răspunsul clinic, se poate administra a doua doză.

Adulți: doza ulterioară de Cyanokit este de 5 g (2 x 100 ml).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza ulterioară de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

Doza maximă

Adulți: doza totală maximă recomandată este de 10 g.

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza totală maximă recomandată este de 140 mg/kg, fără a depăși 10 g.

Insuficiența renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Mod de administrare

Doza inițială de Cyanokit se administrează în perfuzie intravenoasă în decursul a 15 minute.

Durata perfuziei intravenoase pentru a doua doză variază de la 15 minute (pentru pacienți cu evoluție clinică extrem de instabilă) până la 2 ore, în funcție de starea clinică a pacientului.

Administrarea concomitentă de Cyanokit și alte medicamente

Cyanokit nu trebuie amestecat cu solvenți, cu excepția soluției perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluției Ringer lactat sau soluției perfuzabile de glucoză 50 mg/ml (5%).

Deoarece s-au observat incompatibilități fizice și chimice cu numeroase medicamente utilizate frecvent în timpul eforturilor de resuscitare, acestea și alte medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă cu hidroxocobalamina.

Dacă se administrează concomitent produse de sânge (sânge total, masă eritocitară, concentrat de trombocite și plasmă proaspătă congelată) și hidroxocobalamina, se recomandă utilizarea unor linii diferite de perfuzie intravenoasă (preferabil pe extremitățile controlaterale).

Asocierea cu un alt antidot pentru cianură: s-a observat incompatibilitate chimică în cazul asocierii cu tiosulfat de sodiu și nitrit de sodiu. Dacă se ia decizia administrării altui antidot pentru cianură în asociere cu Cyanokit, aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

Stabilitatea în timpul utilizării a soluției reconstituite

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției reconstituite cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 40°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 6 ore la 2°C - 8°C.

Prospect: Informații pentru utilizator

Cyanokit 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă hidroxocobalamină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cyanokit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Cyanokit
3. Cum se utilizează Cyanokit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cyanokit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cyanokit și pentru ce se utilizează

Cyanokit conține substanța activă hidroxocobalamină.

Cyanokit este un antidot pentru tratamentul intoxicației cu cianură, cunoscute sau suspectate, la toate grupele de vârstă.

Cyanokit trebuie administrat în asociere cu măsuri adecvate de decontaminare și de susținere a funcțiilor vitale.

Cianura este o substanță chimică extrem de toxică. Intoxicația cu cianură poate fi determinată de expunerea la fumul provenit din coșurile de fum de uz casnic sau industrial, în urma respirației sau ingestiei de cianură sau contactului cu cianură la nivelul pielii.

2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Cyanokit

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății

- dacă sunteți alergic la hidroxocobalamină sau la vitamina B₁₂. Ei vor lua în considerare acest aspect înainte de a vă administra Cyanokit.
- că vi s-a administrat Cyanokit, în cazul în care este necesar să vi se efectueze următoarele:
 - analize de sânge sau de urină. Cyanokit poate modifica rezultatele acestor teste.
 - evaluarea arsurilor. Cyanokit poate influența evaluarea, deoarece determină colorarea în roșu a pielii.
 - hemodializă. Cyanokit poate duce la blocarea echipamentelor de dializă până când se elimină din sânge (cel puțin 5,5 până la 6,5 zile).

Cyanokit împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

La sfârșitul acestui prospect pot fi găsite informații detaliate, pentru medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății, cu privire la administrarea Cyanokit împreună cu alte medicamente (vezi „Instrucțiuni de manipulare”).

Sarcina și alăptarea

Acest medicament este indicat pentru tratamentul de urgență și poate fi administrat în timpul sarcinii și alăptării.

Spuneți medicului dumneavoastră, cât mai curând posibil, dacă erați gravidă sau credeți că este posibil să fi fost gravidă în timpul tratamentului cu Cyanokit.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți alăptarea după tratamentul cu Cyanokit.

3. Cum se utilizează Cyanokit

Medicul dumneavoastră sau un profesionist din domeniul sănătății vă va administra Cyanokit prin perfuzare într-o venă. Este posibil să aveți nevoie de una sau două perfuzii.

Prima perfuzie de Cyanokit vi se va administra în decurs de 15 minute. Pentru adulți, doza inițială este de 5 g. Pentru copii este de 70 mg/kg corp, până la o doză maximă de 5 g. Dacă veți avea nevoie de a doua perfuzie, aceasta vi se va administra pe o perioadă cuprinsă între 15 minute și 2 ore, în funcție de cât de gravă este intoxicația. Doza totală maximă recomandată este de 10 g pentru adulți și 140 mg/kg la copii, până la maximum 10 g.

La sfârșitul acestui prospect pot fi găsite informații detaliate, pentru medicul dumneavoastră sau pentru un alt profesionist din domeniul sănătății, cu privire la modul de preparare a perfuziei de Cyanokit și la metoda de calcul a dozei necesare (vezi „Instrucțiuni de manipulare”).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Sunt posibile următoarele reacții adverse (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Cei mai mulți dintre pacienți vor prezenta o colorare reversibilă în roșu a pielii și membranelor care căptușesc cavitățile corpului (mucoase), care se poate menține până la 15 zile după administrarea de Cyanokit. Timp de trei zile după administrare, toți pacienții vor prezenta o culoare roșu-închis a urinei, destul de pronunțată. Colorarea urinei se poate menține până la 35 zile după administrarea de Cyanokit. Această colorare în roșu nu are alte consecințe asupra organismului dumneavoastră.

Alergie (hipersensibilitate)

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome în timpul tratamentului sau după tratament:

- umflături în jurul ochilor, buzelor, limbii, gâtului sau mâinilor
- dificultăți în respirație, răgușeală, dificultăți de vorbire
- înroșirea pielii, blânde (urticarie) sau mâncărime.

Asemenea reacții adverse pot fi grave și pot necesita atenție imediată.

Probleme legate de inimă și de tensiunea arterială

- simptome cum sunt durere de cap sau amețeli, deoarece ele se pot datora creșterii tensiunii arteriale. Această creștere a tensiunii arteriale apare, în special, la sfârșitul tratamentului și, de regulă, se normalizează într-un interval de câteva ore
- bătăi neregulate ale inimii
- înroșire a feței (hiperemie)

O scădere a tensiunii arteriale și bătăi mai rapide ale inimii au fost, de asemenea, observate la pacienții intoxicați cu cianură.

Probleme în respirație și la nivelul pieptului

- lichid la nivelul toracelui (revărsat pleural)
- dificultăți în respirație
- senzație de apăsare la nivelul gâtului
- senzație de uscăciune a gâtului
- presiune la nivelul pieptului.

Tulburări gastrointestinale (digestive)

- disconfort la nivelul stomacului
- indigestie
- diaree
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- dificultăți la înghițire.

Probleme la nivelul ochilor

- umflare (edem), iritație, înroșire.

Reacții la nivelul pielii

- leziuni asemănătoare unor vezicule la nivelul pielii (erupții pustuloase). Acestea se pot menține timp de câteva săptămâni, afectând, în principal, fața și gâtul.
- inflamație la nivelul zonei corpului unde s-a administrat perfuzia.

Alte reacții adverse

- agitație
- probleme de memorie
- amețeli
- durere de cap
- umflare a gleznelor
- modificări ale rezultatelor unor teste de sânge în cazul unui anumit tip de globule albe ale sângelui (limfocite)
- modificarea culorii plasmiei, care poate produce creșterea sau scăderea artificială a concentrațiilor plasmaticice ale anumitor parametri de laborator.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cyanokit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

În scopul utilizării în ambulatoriu, Cyanokit poate fi expus, pentru durate scurte de timp, la variațiile de temperatură ale

- transportului obișnuit (15 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 40°C)
- transportului în deșert (4 zile de expunere la temperaturi care variază între 5°C și 60°C) și
- ciclurilor de congelare/decongelare (15 zile de expunere la temperaturi care variază între -20°C și 40°C)

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi „Instrucțiuni de manipulare” la sfârșitul acestui prospect.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cyanokit

- Substanța activă este hidroxocobalamină. Flaconul conține hidroxocobalamină 5 g. După reconstituirea cu 200 ml solvent, fiecare ml de soluție reconstituită conține hidroxocobalamină 25 mg.
- Celălalt component este acidul clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Cyanokit și conținutul ambalajului

Cyanokit pulbere pentru soluție perfuzabilă este o pulbere cristalină de culoare roșu-închis, disponibilă într-un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc brombutilic și un capac fără filet, din aluminiu, cu capac din plastic.

Fiecare ambalaj conține un flacon ambalat într-o cutie, un dispozitiv steril de transfer, un set steril pentru perfuzie intravenoasă și un cateter steril scurt pentru administrare la copii.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Fabricantul

Merck Santé s.a.s. / SEMOY
2, rue du Pressoir Vert
45400 Semoy
Franța

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de manipulare

Tratamentul intoxicației cu cianură trebuie să includă asigurarea imediată a permeabilității căilor respiratorii, oxigenarea și hidratarea adecvate, măsuri de susținere cardiovasculară și tratamentul convulsiilor. În funcție de calea de expunere, trebuie luate în considerare măsuri specifice de decontaminare.

Cyanokit nu substituie oxigenoterapia și nu trebuie să întârzie aplicarea măsurilor menționate mai sus.

Deseori, prezența și amploarea intoxicației cu cianură nu se cunosc inițial. Nu există un test rapid, disponibil pe scară largă, care să confirme prezența cianurii în sânge. Cu toate acestea, dacă se are în vedere determinarea concentrației sanguine de cianură, se recomandă recoltarea probei de sânge înainte de începerea tratamentului cu Cyanokit. Deciziile terapeutice trebuie luate pe baza anamnezei clinice și/sau a semnelor și simptomelor intoxicației cu cianură. Dacă există o suspiciune clinică de intoxicație cu cianură, se recomandă administrarea fără întârziere a Cyanokit.

Prepararea Cyanokit

Flaconul trebuie reconstituit **cu 200 ml solvent**, prin utilizarea dispozitivului steril de transfer furnizat. Solventul recomandat este **soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)**. Numai în cazul în care soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu este disponibilă, se pot utiliza și soluția Ringer lactat sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Flaconul cu Cyanokit trebuie răsturnat sau rotit timp de cel puțin 1 minut, pentru a amesteca soluția. Nu trebuie agitat deoarece prin agitarea flaconului se formează o spumă și în acest mod verificarea reconstituirii soluției poate fi dificilă. Deoarece soluția reconstituită are o culoare roșu-închis, unele particule insolubile nu pot fi vizibile. Trebuie utilizat setul de perfuzie intravenoasă furnizat, deoarece acesta include un filtru corespunzător și trebuie umplut cu soluția reconstituită.

Doze

Doza inițială

Adulți: doza inițială de Cyanokit este de 5 g (200 ml, volumul total al soluției reconstituite).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza inițială de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

| | | | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Greutatea corporală în kg | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| Doza inițială în g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| în ml | 14 | 28 | 56 | 84 | 112 | 140 | 168 |

Doza ulterioară

În funcție de severitatea intoxicației și de răspunsul clinic, se poate administra a doua doză.

Adulți: doza ulterioară de Cyanokit este de 5 g (200 ml, volumul total al soluției reconstituite).

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza ulterioară de Cyanokit este de 70 mg/kg, fără a depăși 5 g.

Doza maximă

Adulți: doza totală maximă recomandată este de 10 g.

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani), doza totală maximă recomandată este de 140 mg/kg, fără a depăși 10 g.

Insuficiența renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Mod de administrare

Doza inițială de Cyanokit se administrează în perfuzie intravenoasă în decursul a 15 minute.

Durata perfuziei intravenoase pentru a doua doză variază de la 15 minute (pentru pacienți cu evoluție clinică extrem de instabilă) până la 2 ore, în funcție de starea clinică a pacientului.

Administrarea concomitentă de Cyanokit și alte medicamente

Cyanokit nu trebuie amestecat cu solvenți, cu excepția soluției perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluției Ringer lactat sau soluției perfuzabile de glucoză 50 mg/ml (5%).

Deoarece s-au observat incompatibilități fizice și chimice cu numeroase medicamente utilizate frecvent în timpul eforturilor de resuscitare, acestea și alte medicamente nu trebuie administrate concomitent, pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă cu hidroxocobalamina.

Dacă se administrează concomitent produse de sânge (sânge total, masă eritocitară, concentrat de trombocite și plasmă proaspătă congelată) și hidroxocobalamina, se recomandă utilizarea unor linii diferite de perfuzie intravenoasă (preferabil pe extremitățile controlaterale).

Asocierea cu un alt antidot pentru cianură: s-a observat incompatibilitate chimică în cazul asocierii cu tiosulfat de sodiu și nitrit de sodiu. Dacă se ia decizia administrării altui antidot pentru cianură în asociere cu Cyanokit, aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

Stabilitatea în timpul utilizării a soluției reconstituite

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției reconstituite cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 40°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 6 ore la 2°C - 8°C.